Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik und -Poliklinik
(im Universitäts-Krankenhaus Eppendorf-Hamburg)
Direktor: Professor Dr. Weitz

Untersuchungen über die diastatische Kraft des menschlichen Speichels bei essentieller hypochromer Anaemie, perniciöser Anaemie, Ulcus ventriculi mit verringerter Salzsäuretätigkeit und hypochromer Anaemie nach Magenresektion nach dem Verfahren von Wohlgemuth.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität in Hamburg

vorgelegt von

LOTHAR WEBER

Hamburg 1937

Berichterstatter: Professor Dr. W e i t z

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Druck: A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstr. 16 / Fernruf 36 50 89

Bei der täglichen Nahrungsaufnahme nimmt der Mensch organische Stoffe zu sich, um sie zur Erhaltung und Bildung neuer Körpersubstanz, als Reservestoffe und in Form kinetischer Energie zu verwerten. Diese dem Körper fremden Stoffe müssen zunächst in körpereigene umgewandelt werden. Zu den einfachsten Bausteinen abgebaut, erscheinen sie wieder als körpereigene Substanz. Die Spaltung, die für diese Umformung erforderlich ist, bedingt die Anwesenheit besonderer Fermente. Im menschlichen Speichel sowohl wie in der Bauchspeicheldrüse wurde ein sogenanntes diastatisches Ferment gefunden, das die Stärke abbaut, und zwar über Dextrin zu Maltose. Es wurden Methoden ausgearbeitet, um die Größe der Diastasewirkung festzustellen. Untersuchungen beim Gesunden ergaben das Vorhandensein erheblicher Schwankungen.

Meine Aufgabe war, festzustellen, ob eine Beziehung bestand zwischen der Stärke der Speichelverdauung und derjenigen der Magenverdauung. Ich untersuchte Patienten mit Essentieller hypochromer Anaemie, Perniciöser Anaemie, Ulcus ventriculi mit verringerter Salzsäuretätigkeit und Hypochromer Anaemie nach Magenresektion, bei denen verminderte Magensekretion bestand.

Untersucht wurde der Gesamtmundspeichel, also das Gemisch von Parotis, Submaxillaris, Sublingualis und von den kleinen Munddrüsen. Diese Drüsen unterstehen dem Speichelsekretionszentralorgan in der Medulla, den sympathischen und parasympathischen Nerven. Sie unterliegen psychischen und reflektorischen Reizen über die Geruchs-, Geschmacks- und Sehnerven. Ferner besteht eine Beeinflussung vom Brechzentrum aus bei Reizung der Vagusendigungen in der Magenschleimhaut. Um diese Störungsmöglichkeiten weitgehend auszuschalten, wurden die Versuche mit Nüchternspeichel durchgeführt. Weiterhin waren die Kranken frei von störenden äußeren und inneren Einflüssen, wie Stomatitiden, Parkinson, Chordareizung und fieberhaften Schädigungen. Gaben von Atropin oder Pilokarpin waren nicht gegeben worden. Durch diese Maßnahmen dürfen reine Ergebnisse erwartet werden. Für die Versuche war eine Speichelmenge von 5 bis 10 ccm erforderlich, da nach *Fricker* in Mengen von 1 bis 2 ccm nicht die Gewähr gegeben ist, daß das Sekret aller Speicheldrüsen, die jede einzeln einen Saft von ungleicher diastatischer Kraft absondern, eine gleichmäßige diastatische Wirkung zeigt. Dieses Mengenergebnis zu erreichen, erforderte z. T. eine Stunde und mehr. *Becker* fand in seiner Arbeit „Achylia gastrica“ deutliche Be-

ziehungen zwischen der Speichel- und Magensekretion. Bei seinen organisch bedingten Achylien war die Speichelsekretion gegenüber der Produktion bei Gesunden stark verringert: 45 ccm pro Stunde beim Gesunden und 15 ccm beim Kranken. Als ich meine Arbeit fast zum Abschluß gebracht hatte, ist eine Arbeit von *G. Fabian* erschienen, die die Versuche *Beckers* in vollem Umfang, durch umfassende Untersuchungen belegt, bestätigen kann. Weniger eindeutig waren seine Ergebnisse über die diastatische Kraft des Speichels bei Achylien. Untersucht wurden Carcinoma Ventriculi, Perniciöse Anaemie und Achylia gastrica. Dabei zeigte Perniciöse Anaemie den niedrigsten, Achylia gastrica den höchsten Wert. Nach Vergleichen, die er mit dem Speichel Gesunder vornahm, kam er zu der Feststellung, daß kein gleichsinniger Zusammenhang zwischen den Magensäurewerten nach *Ewald*schem Probefrühstück und dem Fermentgehalt des Speichels besteht.

Bevor auf die Ergebnisse meiner Untersuchungen bei obengenannten Krankheiten eingegangen wird, muß noch auf die angewandte Untersuchungsmethode eingegangen werden. Zur Bestimmung der Speicheldiastase sind mehrere Verfahren bekannt, erprobt und ihre Brauchbarkeit gegenseitig abgewogen worden:

1. Methoden, welche die Endprodukte der Amylolyse (Zucker, Maltose) auf chemischem oder polarimetrischem Wege bestimmen;
2. Verfahren, bei denen der Abbau der Stärke entweder an der fortschreitenden Verflüssigung der Stärkesäule im feinen Glasröhrchen *(Walther)* oder an der Dellenbildung von Kleisterplatten *(Müller)* oder endlich an der fortschreitenden Verflüssigung des Kleisters durch die Viskositätsmethode *(Fernbach* und *Wolf)* verfolgt wird;
3. die kalorimetrischen Methoden, die darauf beruhen, daß entweder der fortschreitende Abbau der Stärke von der ursprünglichen Blaufärbung mit Jod bis zum Achroodextrin — dem sog. achromatischen Punkt — verfolgt wird *(Roberts)* oder nur das Verschwinden der blauen Jodreaktion *(Wohlgemuth).*

Nach eingehenden praktischen Untersuchungen Frickers sind die kalorimetrischen Methoden, trotz des Einwandes verschiedener Autoren, sie würden nur das Verschwinden der Stärke, nicht aber die Wirkung der Gesamtamylolyse — den Zucker — prüfen, für klinische Zwecke als voll ausreichend zu verwenden. Seine mit diesen Methoden angestellten Versuche stimmen mit den chemischen Verfahren von *Müller, Schüle* und *Hofbauer* überein.

Die *Wohlgemuth*sche Methode hat sich klinisch ihrer Einfachheit und Klarheit wegen — sie ist eine Grenzmethode wie die Pepsinbestimmungen von *Fuld* und *Groß* — als das Verfahren der Wahl durchgesetzt:

Sechs Reagenzgläschen werden mit absteigenden Mengen Speichels beschickt, zu jedem Röhrchen 5 ccm einer 1prozentigen Stärkelösung getan und die Reihe sofort in ein Gefäß mit Eiswasser

gebracht. So ist jede Fermentwirkung von Anfang an unterbunden. Nach Vorbereitung sämtlicher Gläschen in dieser Weise werden sie in ein Wasserbad von 38 bis 40° übertragen, damit das Einsetzen der diastatischen Kraft in der ganzen Versuchsreihe zu demselben Zeitpunkt gewährleistet ist. Bei dieser Temperatur beläßt man die Röhrchen 30 Minuten, um sie danach wieder in Eiswasser zu bringen. Nach einigen Minuten werden die Reagenzgläschen sodann bis Fingerbreite vom Rand mit kaltem Wasser aufgefüllt, zu jedem Glas ein Tropfen einer n/10-Jodlösung zugesetzt und umschüttelt. Das Gläschen in der Reihe der Verdünnung von oben nach unten, das einen blauroten Farbton annimmt, enthält die Speichel-Fermentmenge, die nicht mehr ganz zur Verdauung der Stärke ausreicht (Limes). Aus dem dem Limes vorangehenden Gläschen ist die Stärkemenge in Kubikzentimetern zu ermitteln, die von 1 ccm Speichel verdaut wird. Das Verhältnis Speichelmenge : Stärkelösung = 1 : x ergibt dann die Größe für die diastatische Kraft des Speichels in Wohlgemuth-Einheiten.

Nach *Wohlgemuths* Angaben wurde nur frische Stärkelösung (Merck) benutzt, die täglich neu hergestellt wurde. Der Speichel wurde seines hohen Gehaltes an diastatischem Ferment wegen in zehnfacher Verdünnung untersucht bei einer Digestionsdauer von 30 Minuten. Die Versuchsreihe enthielt 6 Glieder, und nach *Fulds* Vorschlag wurden die Mengen des zu untersuchenden Speichels so gewählt, daß jede Menge zur anderen in demselben Verhältnis stand. Die 6gliedrige geometrische Reihe ergibt die Zahlen: 0,1, 0,064, 0,04, 0,025, 0,016, 0,01. Die Abmessung geschieht leicht mit einer in 1/100 ccm geteilten 1-ccm-Pipette.

Die Ergebnisse, die nach dem *Wohlgemuth*schen Verfahren bei Essentieller hypochromer Anaemie, bei Perniciöser Anaemie, Ulcus ventriculi mit verringerter Salzsäuretätigkeit und Hypochromer Anaemie nach Magenresektion über die Diastase des Gesamtmundspeichels erzielt wurden, sind aus den folgenden Zusammenstellungen zu ersehen:

Tabelle für Diastasewerte bei Gesunden
in Wohlgemuth-Einheiten.

5 Fälle	125
8 Fälle	200
12 Fälle	312
15 Fälle	500

Tabelle für Durchschnittswerte bei Gesunden
in Wohlgemuth-Einheiten.

40 Fälle	337

Tabelle für Durchschnittswerte bei Kranken
in Wohlgemuth-Einheiten.

1.	5 Fälle	Essentielle hypochrome Anaemie	236
2.	6 Fälle	Perniciöse Anaemie	215
3.	6 Fälle	Ulcus ventriculi mit verringerter Salzsäuretätigkeit	156
4.	6 Fälle	Hypochrome Anaemie nach Magenresektion	121

1. Essentielle hypochrome Anaemie.

Lfd. Nr.	Name	Alter	Hb. %	Erythrozyten in Mill.		HCl		Gesamt-Acidität	Diastase-Einheiten nach Wohlgemuth	Bemerkungen
1.	G. H.	31	50	3,99	Alkoholprobefrühstück	nüchtern alk. . .	—24	—13		
						n. 20 Min. alk. . .	— 6	— 3	125	
						n. 40 Min. alk. . .	— 4	— 2		
2.	F. W.	46	45	3,26					312	Mehrere Ausheberungen nach Alkoholprobefrühstück blieben ohne Ergebnis.
3.	M. G.	31	61	3,7	Alkoholprobe frühstück	nüchtern alk.				
						n. 20 Min. alk. . .	—16	+ 2	312	
						n. 40 Min. alk. . .	—12	+ 4		
4.	A. H.	55	67	3,88	Alkoholprobefrühstück	nüchtern alk. . .	—18	+ 8		
						n. 20 Min. alk. . .	—10	+ 6	312	
						n. 40 Min. alk. . .	— 8	+ 4		
5.	M. St.	45	60	3,6	Alkoholprobefrühstück	nüchtern alk. Salzs.-Def.		—43		
						n. 20 Min. alk. Salzs.-Def.		—14	125	
						n. 40 Min. alk. Salzs.-Def.		—11		

Lfd. Nr.	Name	Alter	Hb. %	Erythrozyten in Mill.		HCl	Gesamt-Acidität	Diastase-Einheiten nach Wohlgemuth	Bemerkungen
1.	H. M.	64	52	2,1	Alkoholprobefrühstück	nüchtern alk. . . —19 n. 20 Min. alk. . . — 8 n. 40 Min. alk. n. ¼ mg Histamin inj. . . . . —10	+ 5 + 1 + 3	125	
2.	A. H.	70	35	1,42	Alkoholprobefrühstück	Magensaft alkalisch		312	Versuch abgebrochen, da ohne Ergebnis.
3.	F. M.	51	51	2,2	Alkoholprobefrühstück	Magensaft alkalisch		125	Versuch abgebrochen, da ohne Ergebnis.
4.	M. H.	45	75	4,12	Alkoholprobefrühstück	nüchtern alk. . . —30 n. 20 Min. alk. . . —15 n. ¼ mg Histamin inj. . . . . —30	—10 — 5 —10	312	
5.	A. H.	57	69	2,9	Alkoholprobefrühstück	nüchtern alk. Salzs.-Def. n. 20 Min. alk. . . — 6 n. ¼ mg Histamin inj. . . . . —14	— 2 — 3	200	
6.	H. E.	58	85	4,54	Alkoholprobefrühstück	nüchtern alk. Salzs.-Def. —32 n. 40 Min. alk. Salzs.-Def. —12 n. ¼ mg Histamin inj. . Salzs.-Def. —16		200	

3. Ulcus ventriculi.

Lfd. Nr.	Name	Alter	Hb. %	Erythrozyten in Mill.	HCl	Gesamt-Acidität	Diastase-Einheiten nach Wohlgemuth	Bemerkungen
1.	G. A.	32	59	2,5			200	blutendes Ulcus röntgenologisch festgestell.
2.	G. F.	65	85	4,6	Salzsäure-Def.	negativ	312	
3.	W. H.	47	80	4,8			125	blutendes Ulcus röntgenologisch festgestell.
4.	K. B.	25	100	5,0	+24	+48	200	
5.	J. K.	35	95	4,7	—15	+ 5	50	
6.	H. K.	39	100	4,6	— 5	+10	50	

4. Hypochrome Anaemie nach Magenresektion.

Lfd. Nr.	Name	Alter	Vor Operation Hb. %	Vor Operation Ery. in Mill.	Nach Operation Hb. %	Nach Operation Ery. in Mill.		HCl	Gesamt-Acidität	Diastase-Einheiten nach Wohlgemuth	Bemerkungen
1.	L. Wa.	57	64	3,76	84	4,2	Alkoholprobefrühstück	nüchtern alk. Salzs.-Def.			Ansteigen der Hb.- und Erythrozyten-Werte durch Gaben von Fe reductum.
								n. 20 Min. alk. Salzs.-Def.	+ 4	125	
								n. 40 Min. alk. Salzs.-Def.	+ 4		

2.	A. Sch.	42	55	4,04	65	4,16	Alkohol-probe-frühstück	nüchtern alk. . .	—41	—50		Ansteigen der Hb.- und Erythrozyten-Werte durch Gaben von Fe reductum.
								n. ¼ mg Histamin inj.			125	
								n. 20 Min. . . .	—23	—27		
								n. 40 Min. . . .	—38	—44		
3.	H. Wi.	40	61	4,1	65	3,92	Alkohol-probe-frühstück	nüchtern alk. . .	—17	+30		Ansteigen der Hb.- und Erythrozyten-Werte durch Gaben von Fe reductum.
								n. 20 Min. alk. . .	— 7	— 4	78	
								n. ¼ mgHistamin inj.	+ 6	+25		
4.	A. M.	40	55	3,8	75	4,1	Alkohol-probe-frühstück	nüchtern alk. . .	—30	+ 1		Ansteigen der Hb.- und Erythrozyten-Werte durch Gaben von Fe reductum.
								n. 20 Min. alk. . .	—18	+ 8	78	
								n. ¼ mg Histamin inj.	— 8	+10		
5.	H. Sch.	41	60	4,36	93	5,0	Alkohol-probe-frühstück	nüchtern alk. . .	—36	+ 4		Ansteigen der Hb.- und Erythrozyten-Werte durch Gaben von Fe reductum.
								n. 20 Min. alk. . .	—16	+ 6	200	
								n. 40 Min. alk. . .	—17	+ 4		
6.	M. V.	41	60	3,96	60	3,78	Alkohol-probe-frühstück	nüchtern alk. Salzs.-Def.		+11		Ansteigen der Hb.- und Erythrozyten-Werte durch Gaben von Fe reductum.
								n. 20 Min. alk. Salzs.-Def.		+14	125	
								n. 40 Min. alk. Salzs.-Def.				

Es fällt auf, daß bei meinen Untersuchungen an Kranken im Gegensatz zu denen, die beim Gesunden vorgenommen wurden und wo beträchtliche Schwankungen in der Größe der festgestellten diastatischen Kraft auftraten, diese Streuung sich in engeren Grenzen hält. Das Bemerkenswerte aber ist, daß alle Werte sich an der untersten Grenze bewegen, was auch in den Ergebnissen der Tabelle der Mittelwerte ins Auge fällt. Dabei fanden beim Gesunden eigene Versuche Berücksichtigung. Die Werte bewegten sich zwischen 125 und 500, wobei aber der größere Teil die Wohlgemuth-Einheiten von 500 im Halbstundenversuch erreichte. *G. Fabians* Versuchsanordnung war zwar dieselbe, jedoch waren die Speichelmengen nach anderen Gesichtspunkten eingeteilt. Trotzdem zeigen die Ergebnisse keine merkbaren Gegensätze.

Die gefundenen Werte am Kranken für die diastatische Kraft des Speichels liegen bei Betrachtung der einzelnen Werte, da größere Schwankungen im Diastaseferment vorhanden sind, nicht wesentlich unter der Norm bei einem Vergleich mit Gesunden; jedoch wurde in keinem Fall der Höchstwert 500 erreicht und der niedrigste Wert sogar unterboten. Ein Vergleich der Tabelle der Durchschnittswerte aber bringt sehr deutliche Unterschiede, so daß nach meinen Untersuchungsergebnissen eine Abhängigkeit der Magendrüsen und der Speicheldrüsen vorhanden ist. Der Mittelwert bei Gesunden ist bei Essentieller hypochromer Anaemie unwesentlich, bei Hypochromer Anaemie nach Magenresektion aber sehr deutlich unter der gefundenen Norm.

Aufgabe der Arbeit war festzustellen, ob und inwieweit eine Beeinflussung der Diastasewirkung des Speichels bei Magenkranken mit Essentieller hypochromer Anaemie, Perniciöser Anaemie, Ulcus ventriculi mit verringerter Salzsäuretätigkeit und Hypochromer Anaemie nach Magenresektion eintritt. Es wurde untersucht, von welchen Einflüssen die Diastase gestört werden kann und welche Methoden zur näheren Beleuchtung des diastatischen Ferments vorhanden sind; gleichzeitig wurde das angewandte Verfahren mit anderen verglichen und näher erläutert. Es zeigte sich, daß bei Anaciden eine Hemmung der Speicheldiastase vorhanden war.

LITERATURVERZEICHNIS.

Becker: Dtch. Archiv f. klin. Med. 176/1934.

Berzeller und Freud: Biochem. Zeitschrift 133/1922.

— Biochem. Zeitschrift 139/1923.

Fabian, G.: Zeitschrift klin. Medizin, 131/1937.

Fricker, E.: Schweiz. med. Wochenschrift, 38/1925.

Hemmersten: Lehrbuch der physiolog. Chemie.

Henning: Lehrbuch der spez. pathol. Physiologie.

Wohlgemuth: Biochem. Zeitschrift 9/1908.

a) Über eine neue Methode zur Bestimmung des diastatischen Ferments.

b) Untersuchungen über die Diastasen.

LEBENSLAUF.

Am 22. Dezember 1913 wurde ich, Lothar Weber, als Sohn des Kaufmanns Josef Weber in Furtwangen geboren. Ich besuchte von 1924 bis 1927 die Bürgerschule Furtwangen, von 1927 bis 1930 das Realgymnasium Sasbach und von Ostern 1930 bis Ostern 1933 das Realgymnasium Freiburg i. Br., wo ich die Reifeprüfung bestand. Darauf studierte ich vom Sommersemester 1933 bis Wintersemester 1936 Zahnheilkunde an der Hansischen Universität Hamburg. Am 28. Oktober 1936 erhielt ich die Approbation als Zahnarzt.